



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

بررسی اثر متفورمین بر کم کاری تیروئید القا شده توسط لیتیم کلرید در
موش صحرایی

توسط:

سیده فاطمه پیشنماز قوچان عتیق

استاد راهنما:

دکتر حمیدرضا رحیمی

اساتید مشاور:

دکتر الهام جعفری

دکتر مهدی انصاری



**Kerman University of Medical Sciences
Faculty of Pharmacy**

Pharm. D Thesis

Title:

**Investigation the effect of metformin on hypothyroidism induced
by lithium chloride in rat**

By:

Seyedeh Fatemeh Pishnamaz-Quchan Atigh

Supervisor:

Dr. Hamid-Reza Rahimi

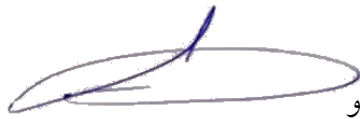
Advisors:

Dr. Elham Jafari

Dr. Mehdi Ansari

اظهارنامه و حق انتشار

اینجانب سیده فاطمه پیشنماز قوچان عتیق متعهد می‌شوم موارد مذکور در این پایان‌نامه حاصل فعالیت‌های پژوهشی خود بوده و مسئولیت صحت داده‌ها و اطلاعات گزارش شده در این پایان‌نامه را به عهده می‌گیرم. تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان بوده و هر گونه استفاده تنها با کسب اجازه ممکن خواهد بود. استناد به مطالب و نتایج این پایان‌نامه در صورتی که به نحو مناسبی ارجاع داده شود بلامانع است.



امضا دانشجو

۹۸، ۱۲، ۷

تاریخ

خلاصه فارسی

مقدمه: کم کاری تیروئید یکی از شایع ترین بیماری های غده درون ریز است و هنگامی ایجاد می شود که غده تیروئید نتواند به اندازه نیاز بدن هورمون تولید کند. یکی از عوارض جانبی عمده لیتیم القای کم کاری تیروئید است. لیتیم با تجمع در غده تیروئید موجب مهار جذب ید در غده تیروئید شده و نیز مانع سنتز و رها شدن هورمون های تیروئیدی می گردد. همچنین القای فرایند استرس اکسیداتیو از مکانیسم های مرتبط با القای کم کاری تیروئید توسط لیتیم گزارش داده شده است. مطالعات انجام شده نشان می دهند داروی متفورمین می تواند نقش مؤثری در تصحیح عملکرد تیروئید داشته باشد، اما مکانیسم مشخصی برای آن ذکر نشده است. به علاوه، مطالعات اثر محافظت متفورمین در کاهش فاکتورهای استرس اکسیداتیو را نشان داده اند؛ بنابراین در این مطالعه مقرر شد تا ضمن بررسی تأثیر دوزهای مختلف متفورمین بر هیپوتیروئیدیسم القا شده توسط لیتیم، به بیان مکانیسم مرتبط با آن و تأثیرگذاری بر فاکتورهای استرس اکسیداتیو از فاکتورهای مؤثر در اختلال عملکرد تیروئید پرداخته شود.

روش ها: تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر در محدوده وزنی ۱۸۰-۲۰۰ گرم از مزرعه حیوانات تهیه شد و به صورت تصادفی در پنج گروه مساوی (۶ حیوان در هر گروه) تقسیم شدند. گروه اول آب مقطر، گروه دوم مقدار ۲ میلی اکی والان بر کیلوگرم لیتیم به صورت داخل صفاقی و تک دوز به مدت ۱۰ روز و گروه سوم تا پنجم، لیتیم از روز یازدهم (به مدت ۱۰ روز) به علاوه متفورمین که به ترتیب در دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، از روز اول به مدت ۲۱ روز به صورت گاوژ داده شد. در نهایت پس از اتمام دوره تیمار، حیوانات را با استفاده از کتامین/زایلازین بیهوش کرده و از قلب حیوان خونگیری شد و سرم جدا شده و هورمون های تیروئیدی مثل TSH، T3 و T4

اندازه‌گیری شدند. سپس بافت تیروئید جدا شده و شاخص‌های مربوط به استرس اکسیداتیو مثل گلوکاتایون (GSH)، مالون‌دی‌آلدهید (MDA)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز (CAT) با استفاده از روش‌های رنگ‌سنجی در بافت تیروئید اندازه‌گیری شد.

نتایج: در گروه دریافت‌کننده لیتیم مشاهده شد که فولیکول‌های تیروئید تخریب شده است و نواحی خونریزی، بافت فیروز و عوامل التهابی افزایش پیدا کرده‌اند. در گروه تیمار شده با متفورمین ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تا حدودی آسیب بافتی ناشی از لیتیم جبران شده است. همچنین گروه تیمار شده با متفورمین ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، اثرات تخریبی لیتیم بهتر از گروه متفورمین ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، جبران شده و در گروه تیمار شده با متفورمین ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، این آسیب کاملاً برطرف شده است اما فولیکول‌های تیروئید دچار هایپرپلازی و چین‌خوردگی شدند و نشانه‌های پرکاری تیروئید مشاهده شد. داروی متفورمین توانست سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی و همچنین فاکتورهای استرس اکسیداتیو را نسبت به گروه تیمار شده توسط لیتیم بهبود بخشد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که متفورمین می‌تواند باعث کاهش علائم کم‌کاری تیروئید القاشده توسط لیتیم گردد.

کلمات کلیدی: متفورمین، کم‌کاری تیروئید، لیتیم، اکسیداتیو استرس.

Abstract

Introduction: Hypothyroidism is one of the most common diseases of the endocrine gland and occurs when the thyroid gland cannot produce as much hormone as the body needs. Hypothyroidism is one of the main adverse effects of lithium. By accumulating in the thyroid gland, lithium inhibits iodine uptake in the thyroid gland and inhibits thyroid hormone synthesis and release. Induction of the oxidative stress events has shown to associate with hypothyroidism induced by lithium. According to studies, metformin appears to have an effective role in normalize thyroid function. However, no specific mechanism has been indicated in these studies. Therefore, in this study we aimed to investigate the effect of different doses of metformin on lithium induced hypothyroidism, to elucidate its related mechanism and to influence oxidative stress factors, which are effective factors in thyroid dysfunction.

Material and methods: Thirty male rats weighing 180-200 g were obtained from the animal farm and were randomly divided into five equal groups (6 animals in each group). The first group received distilled water, the second group received 2 mg/kg/day of lithium chloride intraperitoneally for 10 days (from day 11) and the third to fifth group received lithium from day 11 (for 10 days) plus metformin were given by gavage at doses of 50, 100 and 200 mg/kg, respectively, from day 1 to day 21. At the end of treatment, animals were anesthetized using ketamine/xylazine and then abdomen was opened and blood was obtained from the heart of each animal. Serum was isolated and thyroid hormones such as T3, T4 and TSH were measured. Furthermore, thyroid tissue was isolated and oxidative stress factors such as glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) were determined using colorimetric methods in thyroid tissue.

Results: In the group receiving lithium, damaged thyroid follicles, areas of bleeding, fibrosis tissue and inflammatory factors have increased. In the group treated with metformin 50 mg/kg, some of the tissue damage caused by lithium was compensated. Also in the metformin-treated group 100 mg/kg, the effects of lithium were better compensated than in the metformin-treated group of 50 mg/kg and in the metformin-treated group at 200 mg/kg, the damage was completely resolved, but the thyroid follicles developed hyperplasia and wrinkles and symptoms of hyperthyroidism were

seen. Metformin has been able to improve serum levels of thyroid hormones and oxidative stress factors compared to the lithium-treated group.

Conclusion: The results of the present study indicate that metformin can attenuate hypothyroidism induced by lithium.

Keywords: Metformin, Hypothyroid, Lithium, Oxidative Stress



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

بایان ناعه خانم سیده فاطمه پیشنماز قوچان عنیق دانشجوی داروسازی ورودی ۹۳ به شماره : ۱۱۶۳
تحت عنوان:

"بررسی اثر مستقیم بر کم کاری تیروئید القا شده توسط رژیم کم کربوهیدرات در موش صحرایی"

اساتید راهنما:

۱- دکتر حمیدرضا رحیمی

اساتید مشاور:

۱- دکتر مهدی انصاری

۲- دکتر الهام جعفری

هیئت محترم داوران به ترتیب حروف الفبا:

۱- دکتر میترا اصغریان رضایی

۲- دکتر سمیه کرمی میاجری

۳- دکتر مهرناز مهریانی

در تاریخ ۹۸/۱۲/۰۷ صورت ارزشیابی قرار گرفت و بنا به تصویب هیئت داوران (با عدد ۱۹/۲)
(با حروف) به تصویب رسید.

دکتر مصطفی محمدی
رئیس اداره پایان نامه

دکتر باقر انصاری
رئیس دانشکده داروسازی

